

Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut der Universität Basel
(Vorsteher Prof. Dr. A. Werthemann)
(Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. S. Scheidegger)

PSEUDOMEMBRANOESE ENTEROCOLITIS
ALS FOLGE DER
ANTIBIOTIKA-THERAPIE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Claude Cavin

von Basel

ARNAUD DRUCK BERN 1958

Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut der Universität Basel
(Vorsteher Prof. Dr. A. Werthemann)
(Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. S. Scheidegger)

PSEUDOMEMBRANOSE ENTEROCOLITIS
ALS FOLGE DER
ANTIBIOTIKA-THERAPIE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Claude Cavin

von Basel



ARNAUD DRUCK BERN 1958

Von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. S. Scheidegger.

Tag der Promotion: 23. Dezember 1956.

EINLEITUNG

Seit der Einführung der Breitspektrum-Antibiotika, besonders des Terramycins, häufen sich die Mitteilungen über deren Nebenwirkungen, wobei die pseudomembranöse Enterocolitis (PEC) wegen ihrer schweren lebensbedrohenden Erscheinungen im Vordergrund steht. Dieses schwere Krankheitsbild zeichnet sich aus durch eine starke Entzündung des Dünn- oder auch des Dickdarmes, oft durch Blutungen und Pseudomembranen kompliziert. Infolge eines Ileus mit toxischem peripherem Kreislaufkollaps oder sogar infolge einer Perforation kann das Leiden zum Tode führen.

Die Veränderungen des Magendarmtrakts sind dabei nicht spezifisch. Sie können einer bazillären Dysenterie oder dem Paratyphus verglichen werden, sowie den toxischen Erscheinungen, wie sie bei Quecksilber-, Arsen- und Bismutvergiftungen bekannt sind.

Das pathologisch-anatomische Bild einer pseudomembranösen Enterocolitis ist früher nicht so häufig gewesen. Es ist jedoch schon vor der Einführung der Antibiotika auf den chirurgischen Abteilungen beobachtet und 1893 von FINNEY als postoperative Enterocolitis erstmals beschrieben worden. Später ist das Krankheitsbild bekannt geworden unter dem Namen einer akuten postoperativen Enteritis segmentalis von HARTMANN, Ileitis gangraenosa neuropathica alimentaris postoperativa von HESSE, Darmdiphtherie von RIEDEL, dysenterieähnliche, vorzugsweise postoperative Colitis von JACOBI und destruierende Enterocolitis von HUBER.

Auf Grund mehrerer Mitteilungen aus letzter Zeit, besonders aus Amerika, Frankreich und der Schweiz, können wir bestimmte pseudomembranöse Enterocolitiden den Breitspektrum-Antibiotika, besonders dem Terramycin, Achromycin und Aureomycin, diesen neuen hochwirksamen Stoffen, zuschreiben.

Dieses Krankheitsbild entwickelt sich während einer Spitalbehandlung, wobei die Patienten meist wegen eines infektiösen, oft gar nicht schweren Prozesses solche Medikamente erhalten, ohne dass vorher intestinale Störungen bestehen.

Schon 1951 haben MUELLER und VOGT in 42 Arbeiten über Aureomycin einen Hinweis auf gastro-intestinale Störungen gefunden. REINER und SCHLESINGER beschreiben dann 1952 das pathologisch-anatomische Bild der pseudomembranösen Enterocolitis im Anschluss an die Aureomycin-Therapie. Spätere Untersuchungen über die Nebenwirkungen des Aureomycins von ZINZIUS erwähnen vorwiegend Nausea, Erbrechen und leichte Durchfälle.

Die schweren Zustandsbilder der PEC mit teilweise tödlichem Ausgang häufen sich erst in den letzten Jahren, besonders seit dem Erscheinen des Terramycins. Wenn man die verschiedenen Arbeiten miteinander vergleicht, so bekommt man den Eindruck, dass die klinischen Manifestationen in den letzten Jahren an Ausmass, Stärke und Gefährlichkeit zugenommen haben. BERNSTEIN berichtet noch 1951 über 60 Patienten, welche er mit durchschnittlichen Dosen von Terramycin behandelt hat, dass nur bei 8 weiche Stuhlentleerung und leichte Oberbauchbeschwerden bestanden haben.

Dass den akuten toxischen Nebenwirkungen der Antibiotika bei klinischer Anwendung, abgesehen von allergischen Manifestationen und Schädigung des Acusticus, keine grosse Bedeutung mehr zukommt, zeigt uns die häufige Verwendung dieser Medikamente. Umso alarmierender sind die indirekten Nebenwirkungen, welche infolge Infektionswechsel, Herauszüchtung von resistenten Mikroorganismen oder infolge Superinfektion zu schweren, teils letalen Krankheitsbildern führen können (FUCHS). Unter die Gruppe der Superinfektionen sind jene Fälle einzureihen, bei denen es unter der Behandlung mit Antibiotika zum Zustandsbild der pseudomembranösen Enterocolitis kommt, verursacht durch das Auftreten von resistenten Krankheitserregern, wobei es sich in den meisten Fällen um Staphylococcus aureus handelt, wie FUCHS angibt, d.h. um Bakterien, die nicht zur normalen Flora des Magendarmtrakts gehören.

Das Zustandsbild der pseudomembranösen Staphylococcen-Enterocolitis nach Anwendung von Terramycin wird 1951 von JACKSON beschrieben. Die verschiedensten Autoren, VACHON, GSELL, GARDNER, CAYLA, SPEARE, KEIDAN, Mc CRACKEN u. a. beschreiben in den folgenden Jahren dieses Krankheitsbild und stellen im klinischen Verhalten, auch im pathologisch-anatomischen Bild eine gewisse Konstanz fest.

Die Einteilungen nach zwei typischen Verlaufsformen hat DEARING vorgeschlagen. Er unterscheidet dabei ein choleriformes Syndrom, charakterisiert durch profuse Durchfälle, begleitet mit Abmagerung und Exikose. Daneben besteht das schwere hypertoxische Zustandsbild, bei welchem die Schocksymptome im Vordergrund stehen. Diese letztere Verlaufsart kann nach HELMIG ohne wesentliche Symptome am Verdauungsapparat zum Tode führen.

Beim choleriformen Syndrom, welches besonders durch JANBON beschrieben wird, stehen die Brechdurchfälle mit wässrigen, gelatinösen, profusen, grünlichen Stühlen im Vordergrund. Die Stühle zeigen auch eine Beimengung von reiskornartiger Beschaffenheit, und das Krankheitsbild ist begleitet mit Dehydratation, Hyperacetaemie und schweren neurotoxischen Erscheinungen. JANBON vergleicht die Erscheinungen mit ähnlichen Zuständen, wie sie bei Nahrungsmittelvergiftungen auftreten können.

Diesen beiden klinischen Verlaufsformen entsprechen auch die beiden Phasen von UEHLINGER. Er unterscheidet eine Phase mit Laesion des gesamten Darmes, mit Ulcerationen, wie wir sie bei der Colitis ulcerosa kennen, und eine funktionell-toxische Phase mit dünnen Stühlen, wobei im rektoskopischen Bild eine Rötung und Auflockerung der Schleimhaut im Vordergrund steht.

Ueber die Genese der Superinfektion und den Infektionsweg der resistenten Staphylococcen, welche heute im Nasopharynx vieler gesunder Menschen und besonders beim Spitalpersonal gefunden werden (STAUB), besteht noch nicht einheitliche Klarheit. HELMER deutet den Kollaps und die Durchfälle als toxisch-allergischen Prozess. Auch die Tierexperimente von Schittenhelm und Epinger weisen darauf hin. Man darf jedoch heute mit DEARING, KLECKNER, SURGALLA u. a. annehmen, dass die PEC nach Antibiotika-Therapie eine Superinfektion darstellt und auf den Enterotoxinproduzierenden Staphylococcen beruht. Es scheint, dass der Organismus durch resistente Staphylococcen infiziert wird, sodass es sich kaum um eine Virulenzsteigerung handelt, wie dies JANBON angenommen hat.

Die schweren Erscheinungen des hypertoxischen Zustandsbildes mit letalem Ausgang unter den Erscheinungen des peripheren Kreislaufkollapses, scheinen auf die Exotoxine der Staphylococcen zurückzugehen. Diese Exotoxine, welche bei der Staphylococcensepsis als Dermatoxine, Enterotoxine, Haemolysine und erythrogene Toxine in Erscheinung treten können, je nach der Lokalisation ihres toxischen Effektes, können nach STAUB innerhalb kurzer Zeit infolge peripheren Kreislaufkollapses zum Tode führen.

WOMACK findet sowohl in den Lungen wie auch im Herzblut in 9 von 14 Fällen Staphylococcus pyogenes, welche nach intensiver Terramycin-Therapie bei Harninfektionen tödlich verlaufen.

PETTET erwähnt in seiner letzten Arbeit 1955 neben der PEC auch schwere Pneumonien mit gleichem Bazillenbefund wie im Darm. Diese Befunde weisen darauf hin, dass eine Staphylococcensepsis und Bacteraemie wesentliche komplizierende Faktoren sind.

CAYLA, MEIER, BICKEL, BERNHART u. a. berichten von tödlich verlaufender PEC, wobei der Kreislaufkollaps immer im Vordergrund steht. Eine 23-jährige Patientin wird wegen einer Angina mit Terramycin während 6 Tagen behandelt, mit insgesamt 9 g. Am 6. Tag treten Durchfälle und Magenschmerzen auf, hoher Temperaturanstieg und schweres toxisches Zustandsbild mit Exitus 18 Stunden nach Beginn der Krankheitssymptome. Der Autopsiebefund ergibt eine leichte Colitis mit Bazillenbefund im Stuhl.

Die Ursachen solcher schweren Komplikationen, die sowohl nach parenteraler wie auch oraler Medikamentation auftreten können, müssen, wie schon oben gesagt,

der exogenen Superinfektion mit resistenten Staphylococcen und deren Exotoxinen zugeschrieben werden. Es ist nicht anzunehmen, dass ein toxisch-allergischer Prozess infolge des Terramycins als Todesursache in Frage kommt. Da der Beginn der Krankheitssymptome durchschnittlich bei allen beschriebenen Fällen auf den 3. bis 6. Tag fällt, scheint eine allergische Reaktion nicht in Frage zu kommen. Auch eine Herxheimer-Reaktion scheint nicht wahrscheinlich, da diese zu Beginn der Behandlung auftreten müsste (CRAMER).

PETTET, BAGGENSTOSS, DEARING sichten das Material der Mayo Clinic von 1925 bis 1952 und untersuchen die Fälle von pseudomembranöser Enterocolitis, welche durch die Autopsie bestätigt worden sind. Die Zunahme in den Jahren 1939 bis 1952 ist für die postoperativen Fälle gering. Wichtig erscheint uns jedoch das Auftreten der PEC bei Erkrankungen, bei welchen Antibiotika infolge einer Pneumonie, Angina oder anderen entzündlichen Erkrankungen gegeben werden. KLECKNER möchte vom Standpunkt der Pathogenese die PEC von derjenigen trennen, welche als postoperative Enterocolitis schon vor der Antibiotika-Therapie bekannt war. Er glaubt, dass es sich bei der postoperativen Enterocolitis um eine funktionelle Ischaemie des Darmes handelt, wobei sich dann auf dieser Grundlage die Enterocolitis entwickeln könne. Im Gegensatz hiezu ständen die Fälle, die wir zur Gruppe der Superinfektion rechnen wollen.

Der Grund, weshalb die Pathogenese der PEC dem Terramycin und dem Aureomycin zugeschrieben werden kann, sieht REINER in folgenden Punkten:

1. Die PEC erscheint nicht epidemisch und tritt unter Beobachtung während des Spitalaufenthaltes auf.
2. Die Patienten werden nicht wegen einer intestinalen Affektion eingewiesen, und das Zustandsbild entwickelt sich unter der Behandlung.
3. Nicht-bakterielle Entzündungen durch Schwermetalle und Uraemie lassen sich ausschliessen, und die bakteriellen Untersuchungen ergeben immer Staphylococcus aureus.
4. Jeder der beobachteten Patienten erhält entweder wegen einer chirurgischen oder medizinischen Indikation Terramycin oder Aureomycin.

Wenn man die verschiedenen Autopsiebefunde von RIECKERT, REINER, SCHLESINGER, CRAMER, FRIDELL u. a. vergleicht, so zeigen sich immer wieder übereinstimmende Befunde. Im Vordergrund steht das Bild einer frischen, teils nekrotisierenden Enterocolitis von unspezifischem Charakter. Makroskopisch findet sich im Dünn- wie Dickdarm wässriger, grüngelblicher Inhalt. Auf der Schleimhaut finden sich abstreifbare Beläge mit teils flohstichartigen Blutungen. Es handelt sich dabei um eine typische pseudomembranöse Entzündung. Die verdickte

Darmwand zeigt Hyperaemie und starke Oedematisierung. Ueber die Ausdehnungen der Veränderungen weichen die einzelnen Beobachtungen stark voneinander ab. Bei RIECKERT, SIMARD, REINER und SCHLESINGER beschränken sich die Veränderungen auf den Dickdarm und hören teils schlagartig an der Valvula ileo-coecalis auf. CRAMER, DEARING und NYHUS machen darauf aufmerksam, dass eine pseudomembranöse Enteritis und Ileitis zur Entwicklung kommen kann.

Die mikroskopischen Veränderungen entsprechen dem makroskopischen Bild. Die Darmwand ist teils schwer verändert. Charakteristisch ist die Pseudomembran und die diphtheroide Stromaneekrose. Das Epithel ist mitsamt den Drüenschläuchen zerstört, und an dessen Stelle finden wir mit Schleim untermischte fibrinhaltige Exsudatmassen. FRIDELL und PAIGE finden die tieferen Schleimdrüsen intakt und sehen von dort aus Regenerationen des Epithels. Die obersten Schichten der Schorfe erweisen sich oft als bakterienhaltig. In den frühen Stadien besteht die exsudative Ausschwitzung aus Fibrin und verschiedenen polynuclearen Leukocyten. Diese einfachen Pseudomembranen können nach REINER und SCHLESINGER als Mucoepithelien oder Fibromucoepithelien bezeichnet werden. Die entzündliche Infiltration setzt sich von den schleimhautnahen Abschnitten bis in die Submucosa fort, und es finden sich Lymphocyten und Plasmazellen, eosinophile Zellen fehlen. Eine haemorrhagische Diapedese ist selten. Die Muskulatur und die Serosa sind meist nicht beteiligt. Der Nervenplexus von Auerbach und Meissner zeigt oft ein interstiellies Oedem und manchmal eine entzündliche Infiltration.

Bei schweren Zuständen werden oftmals Pseudomembranen ausgestossen, und NYHUS kann eine solche mucoese Membran untersuchen. Das mikroskopische Bild zeigt eine Pseudomembran mit fibrinöser Ausschwitzung, zerstörtem Epithel und massenhaft Bakterienhaufen. FRIDELL findet viele neutrophile Leukocyten und Makrophagen mit zum Teil intracellulären Bakterien.

BEOBACHTUNGEN DER ENTEROCOLITIDEN DES PATHOLOGISCHEN INSTITUTES DER UNIVERSITAET BASEL VON 1951 - 1955

Auf Grund der Autopsiebefunde werden diejenigen Beobachtungen ausgewertet, bei welchen die unmittelbare Todesursache eine haemorrhagische, teils ulcerierende, teils nekrotisierende Enterocolitis ist. Auf Grund der Krankengeschichten, die uns freundlicherweise von den Herren Vorsteher der verschiedenen Universitätskliniken und Spitälern zur Verfügung gestellt worden sind, können wir die Beziehungen zwischen den verabreichten Antibiotika und dem Auftreten der klinischen Symptome verfolgen.

Von den 39 Enterocolitiden aus den Jahren 1951 - 1955 stammen 11 aus dem Kinderspital Basel. Diese zeigen schon bei Spitaleintritt eine akute toxische Enteritis ohne pathogene Darmbakterien. Als Therapie steht die Bekämpfung des toxischen Zustandsbildes im Vordergrund. Wegen der Infektionen werden zusätzlich Antibiotika verabreicht. Diese werden also erst infolge der bestehenden Enteritis gegeben und stehen in keiner kausalen Beziehung zu dem Auftreten der Durchfälle.

Bei den restlichen 28 Patienten finden wir 5 typisch verlaufende Krankheitsbilder, welche der PEC, wie sie oben angeführt worden ist, entsprechen. Der Zusammenhang zwischen den verabreichten Antibiotika und dem Auftreten der Durchfälle, sowie des neurotoxischen Zustandsbildes ist wegen des konstanten und ähnlichen Verlaufs auffallend.

Bei den restlichen 23 Enteritis- und Colitis-Erkrankungen finden sich Krankheitsbilder vom Typus der Colitis ulcerosa gravis, der bazillären Dysenterie und der uraemischen Enterocolitis.

FALL 1

78-jährige Patientin wird wegen einer Pneumonie im rechten Unterlappen eingewiesen und bekommt 4 Tage lang Terramycin bei einer Gesamtdosis von 10 g. Am 4. Tage treten plötzlich starke Durchfälle und Erbrechen auf, mit stark toxischem Blutbild und Kreislaufkollaps.

Die Sektion, S.N. 501/54, ergibt eine schwere haemorrhagische und schleimige Colitis und Enteritis im Bereich des Coecum, bis zum Transversum reichend, sowie vereinzelte kleine Geschwürsbildungen im unteren Ileum. Starke braune Atrophie und Erschlaffung des Herzens mit Blutungen in der Ausflussbahn des linken Ventrikels. Stauung und Oedem der Nieren mit Arteriosklerose derselben. Stauung und Hypostase der Lungen mit Emphysem der Lungenrandteile. Frischer haemorrhagischer Lungeninfarkt im rechten Lungenunterlappen bei Thrombose der Vena femoralis rechts.

FALL 2

99-jähriger Patient wird wegen einer medialen Schenkelhalsfraktur eingewiesen. Die Marknagelung verläuft ohne Komplikationen. Wegen subfebrilen Temperaturen erhält Patient Streptomycin und Penicillin. Am 6. postoperativen Tag treten plötzlich schwere Durchfälle auf mit wässrigen Stühlen, deren Genese man sich nicht erklären kann. Eine bakteriologische Untersuchung wird nicht vorgenommen. Ein Tag später tritt der Exitus infolge Herzversagen ein.

Die Sektion, S.N. 839/54, ergibt eine schwere haemorrhagisch-ulceröse, teils nekrotisierende Colitis und leichtere Enteritis mit starker Blutung in die Darmlichtung. Daneben besteht ein allgemeiner paralytischer Ileus, vor allem des unteren und mittleren Dünndarms. Braune Entartung des Myokards mit grossen Schwielenbildungen der linken Kammerwand. Umschriebene geringgradige stenosierende Coronar-Sklerose. Zeichen von Erbrechen mit frischen Aspirationspneumonien in beiden Unterlappen. Lungenoedem.

FALL 3

77-jähriger Patient wird als Notfall wegen Verdacht auf Appendicitis acuta eingewiesen. Da keine sicheren peritonitischen Zeichen bestehen, entschliesst man sich zur konservativen Therapie. Patient erhält Infusionen und Terramycin i. v. in einer Gesamtdosis von 3750 mg innerhalb von 3 Tagen. Das Zustandsbild bessert sich rasch, und es tritt Schmerzfreiheit auf. Am 3. Tag tritt eine akute Verschlechterung des Allgemeinzustandes ein. Starker Leukocytenanstieg und leichte Durchfälle. Unter den Zeichen eines schweren Kreislaufkollapses, der trotz Infusionen nicht zu beheben ist, stirbt der Patient am 4. Tag.

Die Sektion, S.N. 406/52, ergibt eine ulceröse Enteritis mit multiplen quergestellten Ulcerationen im Jejunum, z. T. mit Perforationen. Von hier ausgehende schwere eitrig-fibrinöse Peritonitis bei paralytischem Ileus. Braune Entartung und Oedem des Myokards. Starke Hypertrophie der linken Kammerwand. Allgemeine Erschlaffung des ganzen Herzens. Starke Arteriosklerose der Arteria carotis communis dextra mit wandständiger Thrombose. Ausgedehnte frische Encephalomalacie der rechten Grosshirnhemisphaere mit feinen Blutungen im Cortex und geringgradige Erweichung des Markes.

FALL 4

84-jährige Patientin wird mit schweren Durchfällen und Kollapszustand vom Hausarzt eingewiesen. Sie ist seit 1951 wegen recidivierendem Erythema exsudativum multiforme in ständiger Behandlung. Die teils saisonbedingten Krankheitsschübe heilen unter Penicillin immer gut ab.

Am 10. Mai 1955 tritt ein neuer Schub des Erythema exsudativum multiforme auf, welches jedoch auf Penicillin nicht mehr gut anspricht, sodass auf Streptomycin gewechselt wird. Dieser Schub heilt gut ab, recidiviert jedoch schon am 23. Mai wieder. Patientin bekommt dann 3 Tage 0,5 g Streptomycin, kombiniert mit Penicillin. Am 4. Tag ist das Erythema gut abgeklungen, doch treten Durchfälle auf mit schwerem Kreislaufkollaps, allgemeiner Verwirrtheit und Blutdruckabfall. Patientin wird in die Klinik eingewiesen, wo sie 2 Tage später unter den Zeichen

des Kollapses und einer schweren Enterocolitis stirbt. Die Durchfälle zeigen eine wässrige, gelatinöse Beschaffenheit, und der Kollaps ist durch keine Therapie zu beeinflussen. Im Blut findet man *Staphylococcus albus*.

Die Sektion, S.N. 703/55, ergibt eine schwere pigmentierte schleimige, z. T. atrophische und ulceröse Colitis mit dichtstehenden Ulcerationen des Colon sigmoides und des Rectum. Leichte schleimige Enteritis. Oligaemie der Dünndarmmucosa. Dilatation des ganzen Herzens. Leichtes Oedem sowie Verfettung und braune Entartung des Myokards. Blasenbildungen und kleinere Pyodermien der Haut der Hände. Geringe Arteriosklerose der Nieren. Leichte Verfettung und Oedem des Leberparenchyms.

Den einen Fall möchten wir wegen seiner charakteristischen Verlaufsart näher besprechen, besonders da sich das Krankheitsgeschehen bei einem jungen Manne abspielt, der wegen einer Unterschenkelfraktur mit Marknagelung hospitalisiert wird. Der Ablauf ist äusserst rasch und dramatisch, und er zeigt den Zusammenhang der pseudomembranösen Enterocolitis nach Terramycinbehandlung deutlich.

KASUISTIK DES EIGENEN FALLES

Auszug aus der Krankengeschichte. Aufenthalt vom 6.5.1955 bis 17.5.1955.

Persönliche Anamnese: Patient immer gesund, nie hospitalisiert.

Jetziges Leiden: Patient gerät mit dem rechten Unterschenkel unter einen fahrenden Traktor und wird mit einer offenen Unterschenkelfraktur rechts eingewiesen.

Eintrittsbefund: Der 25-jährige Mann zeigt einen guten Allgemeinzustand ohne pathologische Befunde seitens des Herzens. Keine Schockzeichen. Keine intestinalen Beschwerden. Blut- und Urinbefunde normal.

Der Lokalbefund: zeigt am Uebergang vom mittleren zum distalen Drittel des rechten Unterschenkels eine Knochenstufe in der Tibiakante. Dasselbst lässt sich eine falsche Beweglichkeit und Krepitation sowie Druckdolenz und Schwellung nachweisen. Auf der Höhe der Fraktur findet sich eine klaffende Perforationsstelle der Haut, aus der sich Frakturhaematom auspressen lässt.

Das Röntgenbild: zeigt eine kurze Schrägfraktur des rechten Unterschenkels. Die sofortige Osteosynthese ist indiziert.

Operation in Narkose : Excision der Perforationsstelle und Ausräumung des Frakturhaematoms. Eröffnen der Markhöhle und Einschlagen eines Marknagels. Einlegen eines Katheters bis auf Höhe der Fraktur zur lokalen Penicillintherapie. Naht des Periostes.

Patient übersteht den operativen Eingriff gut. In der Folge zeigt er jedoch anhaltende febrile Temperaturen von 38,5° mit morgendlichen subfebrilen Remissionen. Da trotz lokaler Instillation von Penicillin die Temperaturen keine Tendenz zum Absinken zeigen, wird am 5., 6. und 7. postoperativen Tag je 1 g (4 x 250 mg) Terramycin in Kapseln gegeben. Am 8. postoperativen Tag ist Patient am Morgen afebril. Gegen Mittag treten jedoch Durchfälle von wässriger, gelatinöser Beschaffenheit auf. Die Temperatur steigt bis zum Abend auf 39°. Am folgenden Tag steigt die Temperatur auf 41°. Patient hat weiterhin wässrige, gehäufte Stühle und Schmerzen im Abdomen. Er ist kaum mehr ansprechbar und stark exotisch. Da die Temperatur bis Mitternacht unverändert hoch bleibt, entschliesst man sich, den Patienten zu hibernieren und verabreicht ihm die übliche Mischung, bestehend aus Dolantin, Phenergan und Largactil i.v. neben Eispackungen. Durch die Hibernation sinkt die Temperatur am Morgen des 17. 5. auf 36,1°. Der klinische Befund ist jedoch weiterhin schlecht. Patient ist zyanotisch. Puls und BD sind kaum mehr messbar. Das EKG zeigt eine Tachykardie und ein P pulmonale. Das weisse Blutbild ergibt 13 000 Leukocyten, davon 10 % segmentkernige, 35 % stabkernige und 33 % Myelo- und Metamyelocyten. Wegen des Kreislaufkollapses, der Exikose und des schweren toxischen Zustandsbildes, erhält der Patient Bluttransfusionen, Glucose-Infusionen und Neosynetrin. Der konsiliarisch zugezogene Internist verordnet Hydrocortison i.v., insgesamt 200 mg. Die bakteriellen Untersuchungen ergeben im Blut Staphylococcus aureus. Unter den Zeichen des peripheren Kreislaufkollapses tritt um 23 Uhr am 17. 5. 1955 der Tod ein.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll (S. N. 664/55)

Leiche eines mittelgrossen, jungen Mannes in gutem Allgemeinzustand. An der rechten unteren Extremität lassen sich etwas oberhalb des Malleolus und unterhalb des Knies median nach lateral verlaufend zwei Operationswunden erkennen. Diese sind verschlossen und reizlos. Nach Freipräparieren zeigt sich, dass die ganze Tibiakante stark blutig belegt ist, im unteren Drittel des Tibiakammes kann man eine querverlaufende Fraktur nachweisen. Im Tibiaschaft findet sich ein Metallnagel, der die Schafthöhle weitgehend ausfüllt. Die Fraktur ist durch diese Nagelung weitgehend verfestigt, und des weiteren ist ein Draht um die Tibia angelegt.

Das subcutane Fettgewebe ist in mittelbreiter Schicht vorhanden. Die Muskulatur ist kräftig entwickelt. Nach Eröffnen des Abdomens überragt die Leber den

Rippenbogen in der MCL um 2 Querfinger. Die Milz erreicht den Rippenbogen, sie fühlt sich weich an. Der Dünndarm ist weit und schlaff. Er fühlt sich schwer an und ist schwabbend. Die Darmserosa ist teilweise gerötet, das Peritoneum zeigt einen feinen Belag mit vereinzelt feinen Blutungen. Der Magen ist ebenfalls geweitet und schlaff, und auch die Magenserosa zeigt feine Blutungen. Bei Eröffnung des Brustkorbes sinken die Lungen nicht zurück. Sie sind gross und schwer, beidseits frei luxierbar. In den Pleurahöhlen findet sich wenig blutig verfärbte, klare Flüssigkeit. Der Herzbeutel weist feine Blutungen beider Blätter auf, im übrigen sind diese spiegelnd.

Das Herz hat die Grösse der Leichenfaust. Das Myokard ist leicht gelbbraun, wenig durchblutet, saftreich. Der Klappenapparat ist zart. Die Kranzgefässe zeigen vereinzelte leichte gelbliche Flecken. Sie sind jedoch nirgends eingeengt. Das Foramen ovale ist geschlossen.

Die linke Lunge ist schwer und gross. Der Oberlappen ist ausserordentlich saft- und blutreich, von der Schnittfläche fliesst viel blutig-schaumige Flüssigkeit ab. Paravertebral ist der Blutgehalt ebenfalls stark vermehrt. Die Bronchien sind mit zähen, schleimig-eitrigen Massen angefüllt. Die Lungengefässe sind etwas gelblich gefleckt.

Die rechte Lunge zeigt den gleichen Befund wie links. Der Unterlappen ist ausserordentlich saft- und blutreich. Das Lungengewebe ist nicht infiltriert.

Die Zunge, der Gaumen, der Kehlkopf und die Trachea zeigen an den Schleimhäuten eine düsterrote Farbe, wobei auch ein feiner, gelbröthlicher Belag vorliegt und sich Blutungen nachweisen lassen. Der Belag ist abstreifbar. Nach Abstreifen desselben ist die Schleimhaut sehr blutreich und zeigt einzelne Blutpunkte.

Die Leber ist gross und schwer, zeigt eine Erhöhung des Saftgehaltes. Der Blutgehalt ist gering. Die Läppchenzeichnung ist zart, aber nicht deutlich erkennbar. Teilweise ist das Lebergewebe etwas brüchig.

Die Milz ist vergrössert, weich, dunkelrot, mit z.T. abstreifbarer Pulpa.

Die Nebennieren zeigen eine wässrige Beschaffenheit, die Rinde ist wenig gelb gefärbt, Pigmentzone und Marklager sind schmal.

Die Nieren sind gross, saft- und blutreich. Die Rinde ist breit, das Nierenbecken zeigt feine Blutungen. Die Ureteren sind schlank.

Die Harnblase ist geweitet, mit feinen Blutungen in der Schleimhaut.

Der Magen ist weit und enthält sehr viel flüssigen Inhalt. Dieser ist etwas blutig durchsetzt. Die Schleimhaut zeigt Blutungen mit kleinen Ulcerationen. Im Duodenum wird diese Durchblutung intensiver, besonders stark ist sie im Jejunum.

Hier kann man einen weiten, sehr schlaffen Darm feststellen, wobei die Mucosa mit gelblichen Membranen bedeckt ist. Diese Membranen lassen sich teilweise schlecht ablösen, nach Abheben solcher Membranen lässt die freiliegende Mucosa feine Blutaustritte erkennen. Ueberall finden sich im Dünndarm wässrige Massen, die ganz wenig gallig gefärbt sind. Der untere Dünndarm ist weniger schlaff, enthält aber ebenfalls flüssigen Brei. Im Dickdarm ist die Mucosa nicht mehr derartig gerötet, sie zeigt aber gleichfalls vereinzelte Blutungen. Die lymphatischen Bildungen im Darm treten überall sehr deutlich hervor.

Der Schädel sägt sich hart. Die Dura ist fest verwachsen. Die Gefäße sind zart. Das Gehirn ist feucht, etwas wässrig. Die Schnittfläche glänzend. Die Zeichnung ist nicht sehr deutlich. Die Stammganglienkerne sind sehr feucht.

Mikroskopische Untersuchungen

Jejunum: Die Veränderungen sind allgemein als sehr stark zu bezeichnen. Die Mucosa ist überall zellig infiltriert. Vollkommen intakte Bezirke fehlen. Die entzündliche Infiltration setzt sich von den schleimhautnahen Abschnitten bis in die Submucosa und teilweise bis in die Muscularis fort. Das Epithel der oberflächlichen Schleimhautabschnitte ist weitgehend desquamiert. Stellenweise sind einzelne Drüenschläuche noch erhalten. Es überwiegen bei der Entzündung Rundzellen und Plasmazellen. Daneben sind auch Leukocyten vorhanden. Fleckweise ist eine starke Durchsetzung mit Erythrocyten erkennbar. Die Kapillaren und Gefäße sind sehr weit und blutreich, auch kommt es zu Blutungen in Umgebung der Gefäße. (Abb. 1 und 2)

Mesosteniale Lymphknoten: Sie zeigen einen starken entzündlichen Reizzustand mit Sinuskatarrh. Die Lymphfollikel sind aufgelockert. Auch die Lymphknotenkapsel ist infiltriert.

Pharynx: Das Epithel zeigt schwere Veränderung, häufig ist es ulceriert. Die entzündlichen Infiltrate sind sehr ausgedehnt und setzen sich bis in die Muscularis fort. Die Kapillaren sind überall dilatiert. Die oberflächliche Entzündung ist z. T. stark nekrotisierend. (Abb. 3)

Lunge: Sie zeigt eine schwere eitrige Bronchitis mit Desquamation des Epithels, auch Bronchiditis. Das Lungengewebe ist an vielen Stellen blutig angeschoppt bei starker Desquamation der Alveolarepithelien. In den Lungenbläschen findet sich reichlich Exsudat mit Epithelien, Leukocyten, Erythrocyten und Rundzellen. In den feinen Bronchialverzweigungen finden sich starke Blutungen.

Leber: Sie weist eine geringe feintropfige Verfettung und eine braune Entartung auf. In den Glissonschen Scheiden sind überall Rundzelleninfiltrate vorhanden. Es

besteht eine teilweise starke Dissoziation der Leberzellen mit vacuoliger Umwandlung.

Niere: Sie zeigt starke allgemeine Hyperaemie, besonders im Mark. Die Glomerula sind sehr blutreich. Die Gefäße sind zart. Einzelne Tubuli contorti zeigen auf kurze Strecken hin eine leichte Verfettung. Ueberall sind die Tubulusepithelien trüb geschwollen.

Myokard: Es zeigt leichte Fragmentation mit nur leichter Lipofuscinablagerung. Entzündliche Infiltrationen sind nicht nachweisbar.

Nebennieren: Die drei Schichten der Rinde zeigen überall Zelldesquamation. Vereinzelt sind kleine Rindenadenome vorhanden.

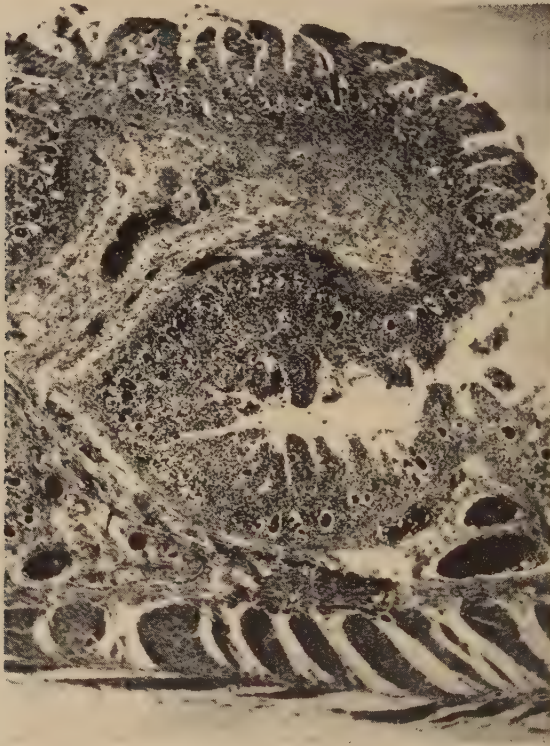


Abb. 1

Beobachtung 5

Jejunum: Diffuse Entzündung der Mucosa und Submucosa. Starke Hyperaemie.

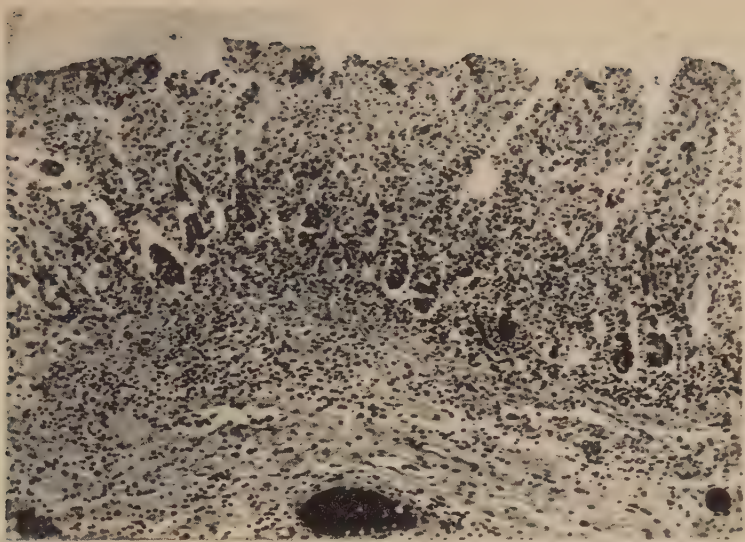


Abb. 2

Beobachtung 5

Jejunum: Starke emigrative Entzündung. Epithelnekrosen.

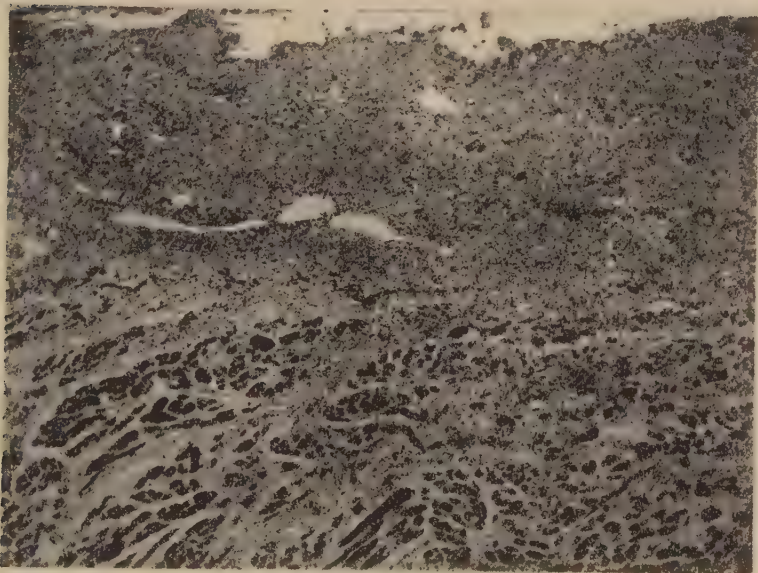


Abb. 3

Beobachtung 5

Pharynx: Schwere eitrige nekrotisierende Entzündung. Epithelnekrosen.

Diagnose

Unfall: Querfraktur der rechten Tibia im untern Drittel. Status nach unmittelbar nach dem Unfall vorgenommener Marknagelung mit Verschluss der Wunden und lokaler antibiotischer Therapie.

Schwere schleimige Enteritis mit paralytischem Ileus, vor allem des oberen Dünndarms. Leichtere Dilatation des Magens. Blutungen der Magenschleimhaut. (Terramycin-Schädigung.) Zeichen von Erbrechen. Starke haemorrhagisch-pseudomembranöse Pharyngitis, Tracheitis et Bronchitis. Starke passive Hyperaemie der Lungen. Maceration der Speiseröhrenschleimhaut. Aspirationspneumonie des rechten Unterlappens. Hyperplasie der Leber. Oedem und leichte Verfettung des Leberparenchyms. Hyperplasie der Milz. Lockerung des Milzparenchyms. Leichte passive Hyperaemie der Nieren. Starke Dilatation des rechten Herzens. Oedem und Entfettung der Nebennierenrinde. Thrombose des Plexus prostaticus. Oedematoese Quellung des Gehirns.

Besprechung

Das Krankheitsbild und dessen klinischer Verlauf entspricht den Beobachtungen, wie sie in letzter Zeit von verschiedener Seite publiziert worden sind. Im Vordergrund steht das akute Auftreten von Durchfällen mit hohem Fieberanstieg und unbestimmten Bauchbeschwerden. Die Stuhlentleerungen sind profus und wässrig, und gleichzeitig treten bei den schwer verlaufenden Fällen die neurotoxischen Symptome auf, mit Benommenheit, Kreislaufkollaps und Exikose. Trotz intensiver Therapie mit Infusionen, Hibernation und Hydrocortison, sowie Stimulierung des Kreislaufs, ist der Verlauf kaum mehr zu beeinflussen, und der Patient kommt innerhalb von 24 Stunden, wie dies auch andere Autoren beschrieben haben, unter den Zeichen des Kreislaufkollapses ad exitum.

Als Ursache des Exitus steht die Superinfektion mit hochpathogenen, Koagulase-positiven Staphylococcen, in unserem Fall handelt es sich um *Staphylococcus aureus*, im Vordergrund. Durch die Exotoxin-Produktion und die mögliche Staphylococcensepsis entsteht das schwere toxische Zustandsbild. Die Superinfektion mit resistenten Staphylococcen, die im Nasen-Rachen von Spitalpersonal gefunden werden, kann den ganzen Magendarmtraktus befallen und führt zum Bilde der PEC. In unserem Falle zeigen auch der Gaumen, die Zunge und die Trachea eine pseudomembranöse Entzündung, mit einem gelbrötlichen, abstreifbaren Belag. Als Folge dieser massiven Superinfektion kann es zu einer allgemeinen Sepsis kommen mit Pneumonien und gleichem Bakterienbefund in Lunge und Herzblut wie im Darm.

Welche Faktoren für das Auftreten der PEC verantwortlich gemacht werden können, lässt sich schwer entscheiden. Ob es sich um eine funktionelle Ischaemie des Darmes handelt, auf der sich dann die PEC entwickeln kann, oder ob es allein die durch das Terramycin veränderte Darmflora ist, wo sich die resistenten Staphylococci besser ansiedeln können, ist nicht mit Sicherheit zu beantworten, da auf Grund der pathologisch-anatomischen Untersuchungen die festgestellten Veränderungen nicht spezifisch sind.

Der operative Eingriff, der von vielen Autoren hervorgehoben wird, und der für das Krankheitsbild der postoperativen Enterocolitis schon früher verantwortlich gemacht worden ist, ist bei unserem Patienten sehr gering und eine Stresswirkung nicht wahrscheinlich.

Allgemeine Resistenzschwäche des Organismus, wie dies von anderen Autoren angenommen wird, ist für alte Patienten, die auch in den von uns beobachteten Fällen in der Mehrzahl sind, durchaus annehmbar. Bei der letzten Beobachtung handelt es sich jedoch um einen jungen, vorher ganz gesunden und kräftigen Mann. Auch der Grösse und der Dauer der Antibiotika-Medikamentation kommt eine gewisse Rolle zu, ist jedoch bei unserem Patienten mit 3 g Terramycin innerhalb von 3 Tagen sehr gering.

Eine direkte Abhängigkeit von der Schwere der Infektion, wie Befallensein eines grossen Abschnittes des Magendarmtraktes und auch der Luftröhre, und der Schwere des Zustandsbildes erscheint uns wahrscheinlich. Die massive Sepsis mit Pneumonie und der Exotoxinproduktion sind in unserem Fall für den letalen Ausgang sicher wesentlich.

Das schlagartige Auftreten der Symptome legt den Gedanken an ein allergisch-toxisches Gesehehen immer wieder nahe. Es ist jedoch schwer, eindeutige Beweise für diese Annahme zu erbringen, und auch der einheitliche Krankheitsablauf, mit Beginn am 3. bis 6. Tage sind für allergische Reaktionen nicht typisch.

Die pathologisch-anatomischen Befunde zeigen in unserem Fall eine schwere eitrige nekrotisierende Entzündung, vor allem des oberen Dünndarms. Ein selektives Befallenwerden, sei es von Colon, Dünndarm oder Magen ist nicht wahrscheinlich, und die Ausdehnung der PEC wird von Fall zu Fall verschieden sein. Auffallend ist die haemorrhagische pseudomembranöse Pharyngitis und Tracheitis, was auf eine massive Infektion schliessen lässt. Die Befunde des Jejunums entsprechen einer frischen nekrotisierenden Enteritis mit unspezifischem Charakter, über deren Genese pathologisch-anatomisch nicht zu entscheiden ist. Die schwere Schädigung der Darmwand beruht sicher auf dem Staphylococcus aureus und seinen Toxinen. Diese Staphylococci sind in der Pseudomembran als Bakterienhaufen gut erkennbar.

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitend wird die Problemstellung abgegrenzt und eine kurze Literaturübersicht über das Krankheitsbild der pseudomembranösen Enterocolitis gegeben, wie sie in den letzten Jahren nach Antibiotika-Therapie mit breitem Wirkungsspektrum, besonders des Terramycins, vermehrt beobachtet wurde.

Am Pathologischen Institut Basel werden diejenigen Fälle aus den Jahren 1951 - 1955 nachkontrolliert, wo die unmittelbare Todesursache eine schwere Enterocolitis war. Anhand der Krankengeschichten können die Beziehungen zwischen verabreichten Antibiotika und dem Auftreten der klinischen Symptome verfolgt werden. In fünf Fällen ist ein sicherer Zusammenhang zwischen der Enterocolitis und der Antibiotika-Therapie nachzuweisen. Anhand eines typisch verlaufenden Falles wird die Krankengeschichte, die diagnostische und therapeutische Abklärung und der pathologisch-anatomische Befund beschrieben.

Es handelt sich um einen jungen Mann, der wegen einer Unterschenkelfraktur hospitalisiert worden ist. Die Fraktur muss durch Nagelung behandelt werden. Wegen subfebrilen Temperaturen bekommt der Patient während drei Tagen 3 g Terramycin. Am 4. Tage treten beim Patienten Durchfälle von wässriger, gelatinöser Beschaffenheit auf mit Temperatursteigerungen auf 41°. Am folgenden Tag stirbt der Patient unter den Zeichen des Kreislaufkollapses.

Dieses akut verlaufende Krankheitsbild kann als Folge einer Superinfektion mit resistenten Staphylococcen und deren Exotoxin-Produktion angesehen werden. Auf Grund veränderter Darmflora durch Antibiotika ist die rasche Ausbreitung möglich und führt zum Bilde der PEC. Die neurotoxischen, kaum beeinflussbaren Symptome mit Kreislaufkollaps führen ad exitum. Die pathologisch-anatomischen Befunde zeigen eine schwere eitrig-nekrotisierende Entzündung, vor allem des oberen Dünndarms. Daneben eine schwere haemorrhagische pseudomembranöse Pharyngitis und Tracheitis. Die Entzündungen sind unspezifisch. Das Herz zeigt eine starke Dilatation des rechten Herzens.

LITERATURVERZEICHNIS

- BERNHART, G.
 BERNSTEIN, A. u. REBER, H.
 BICKEL, G. u. RENTCHNICK, P.
 CAYLA, A., PERROT, R., FROIDEVAL
 CRAMER, R. u. ROSSI, E.
 DEARING, W. H.
 FUCHS, E.
 FRIDELL, G. H. u. PAIGE, E.
 FINNEY, A.
 GARDNER, A.
 GSELL, O. u. KESSELRING, F.
 HARTMANN, HESSE, RIEDEL
 HELMER, F.
 HELMIG, H.
 JACOBI, HUBER
 JANBON, M. u. BERTRAND, L.
 JANBON, M. u. BERTRAND, L.
 JACKSON, M.
 KEIDAN, S.
 KLECKNER, M. S. u. BAGGENSTOSS, A.
 u. BARGEN, J. A.
 Mc CRACKEN, W. J.
 MEIER, F.
 MUELLER, A., VOGT, E.
 NYHUS, R. E.
 PETTET, J. D., BAGGENSTOSS, H. A.
 u. DEARING, W. H.
 PETTET, J. D.
 REINER, L. u. SCHLESINGER, M.
 RIECKERT, P.
 SIMARD, L. C.
 SPEARE, G. S.
 SURGALLA, M. J. u. DACK, G. M.
 STAUB, H.
 UEHLINGER
 VACHON, A., FRANCILLON, J.,
 CHAPUIS, J. u. GRIVET, A.
 VACHON, A., FRANCILLON, J.
 WOMACK, R.
 ZINZIUS, R.
 Schweiz. Med. Wschr. 52, 1335, 52
 Schweiz. Med. Wschr. 17, 402, 51
 Schweiz. Med. Wschr. 84, 11, 54
 Bull. méd. Paris 68, 19, 54
 Helv. paed. acta 8, 6, 53
 Gastroenterology Baltimore 26, 1, 54
 Inaug. Diss., Univ. Zürich 54
 Am. J. of clinical Path. 24, 10, 54
 J. A. M. A. 157, 4, 55
 Zit. Editorials and Comments
 Lancet, London, 267, 54
 Dtsch. Med. Wschr. 80, 1218, 55
 Dtsch. Med. Wschr. 26, 815, 55
 Wien. Klin. Wschr. 66, 7, 54
 Schweiz. Med. Wschr. 84, 50, 54
 Zit. nach Helmer
 Bull. Acad. Nat. méd. 136, 52
 Montpellier Méd. 95, 3, 52
 Ann. Int. Med. 35, 1175, 51
 Lancet, London, 267, 54
 Proc. Mayo Clinic 28, 11, 53
 Treatm. Serv. Bull. Ottawa, Canada
 May 52
 Schweiz. Med. Wschr. 52, 1377, 52
 Praxis, Bern 40, 1047, 51
 Staff Meetings Mayo Clinic 29, 18, 54
 Surg. Gyn. Obst. 98, 5, 54
 Staff Proc. Mayo 10, 10, 55
 Arch. Path. 54, 52
 Dtsch. Med. Wschr. 80, 855, 55
 Union méd. Canada, 82, 5, 53
 Am. J. Surg., New York, 88, 4, 54
 J. A. M. A. 158, 8, 55
 Schweiz. Med. Wschr. 84, 50, 54
 Zit. Bernhart
 Lyon Méd. 85, 42, 53
 Lyon Méd. 42, 53
 Arch. Int. Méd. Chicago, 89, 250, 52
 Hippokrates Stuttg. 24, 6, 53

